

Акушерські коагулопатичні кровотечі. Методи профілактики та лікування

Ю.А. Дубоссарська, З.М. Дубоссарська, В.В. Лебедюк

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

*Знання та прогнозування геморагічних ускладнень,
їхня рання профілактика – головна зброя проти «смерті».*
А.Д. Макацарія

Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність профілактики коагулопатичних кровотеч під час вагітності у жінок із захворюваннями печінки шляхом призначення гепатопротекторів. У тих випадках, коли гепатодепресивний синдром прогресував і післяпологовий період ускладнювався коагулопатичною кровотечею, проведення замісної терапії концентратом факторів протромбінового комплексу є найбільш доцільним.

Ключові слова: коагулопатичні кровотечі, захворювання печінки, профілактика, Енерлів, Октаплекс.

Відсутність істотного зниження частоти акушерських кровотеч у даний час значною мірою може бути зумовлена методами їхнього прогнозування та профілактики [5]. Акушерські кровотечі часто виникають через порушення гемокоагуляційних властивостей крові. При порівняно невеликій крововтраті (20% об'єму циркулюючої крові – ОЦК) нерідко можна констатувати двофазність змін у системі гемостазу. Короткочасна фаза гіперкоагуляції змінюється фазою гіпокоагуляції. На цьому тлі виникають генералізовані кровотечі при одночасному розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ). Внутрішньосудинне згортання, що виникає в початковій фазі кровотечі (коагулопатія споживання), призводить до гіпофібриногенемії та вторинного фібринолізу [7].

Однак усі традиційні методи боротьби з акушерськими коагулопатичними кровотечами, на жаль, не можуть одночасно гарантувати зупинку кровотечі.

Лікар акушер-гінеколог повинен не тільки досконало знати алгоритм дій при розвитку акушерських кровотеч, але, що не менш важливо, враховувати фактори ризику та шляхи їх можливої профілактики.

Знання акушерів-гінекологів (клініцистів) повинні виходити за межі даної спеціальності, охоплювати суміжні галузі медицини, що забезпечить міждисциплінарний підхід і більш широкий погляд на сучасні проблеми акушерства.

Відповідно до наказу МОЗ України № 205 «Акушерські кровотечі» клінічними факторами ризику розвитку кровотеч, пов'язаних з порушенням коагуляції, є спадкові коагулопатії і захворювання печінки [4].

Роль печінки в підтриманні адекватного функціонування системи гемокоагуляції важко переоцінити. Захворювання печінки – одна з причин масивних післяпологових кровотеч. Гепатити, цирози, гостра жирова дистрофія печінки – одні з причин коагулопатії, оскільки фактори згортання і природні антикоагулянти синтезуються в печінці. Тому пацієнти із захворюваннями печінки (гепатити, цирози) є групою високого ризику розвитку геморагічних і тромботичних ускладнень [9, 10].

У печінці синтезується вітамін К-залежний комплекс факторів згортання (II, VII, IX, X), лабільний фактор V, фактор VIII, контактні фактори XI і XII, фібриноген і фібрин-стабілізувальний фактор XIII.

У печінці відбувається також руйнування активованих факторів згортання і фібринолітичних ферментів. Недостатнє руйнування активованих факторів згортання при хворобах печінки може стати причиною ДВЗ-синдрому. Порушення розпаду фібринолітичних ферментів іноді призводить до надмірного фібринолізу.

Період напіврозпаду цих субстанцій дуже короткий, тому при гострому некрозі гепатоцитів може дуже швидко відбуватися зниження їхнього рівня. При цирозі спостерігаються множинні дефекти в системі гемостазу, результатом розвитку яких є гіпокоагуляція [11, 12].

На жаль, більшість акушерів вважають основною причиною акушерських кровотеч гіпотонію матки.

Однак багато авторів дотримуються думки, що ця причина може служити основною тільки у випадках кровотеч середнього ступеня тяжкості, які можуть бути легко зупинені і не є причиною геморагічного шоку та летального наслідку. Загрозливі для життя стани виникають внаслідок кровотеч, які первинно є коагулопатичними, і їхнє лікування, як правило, буває складним.

Але у випадку виявленої первинної коагулопатії профілактика масивної акушерської кровотечі може бути здійснена до пологів або кесарева розтину [6, 9].

Згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. у комплексне лікування вагітних з хронічним гепатитом необхідно включати есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ). На сьогоднішній доцільність застосування гепатопротекторних препаратів в акушерсько-гінекологічній практиці вже не викликає сумнівів і є клінічно виправданою. У літературі є дані про застосування ЕФЛ з метою терапії і навіть профілактики пре-еклампсії різного ступеня тяжкості [3].

Практика підтверджує ефективність і безпеку використання препарату Енерлів, який містить 76% фосфатидилхоліну – основного компонента клітинних мембран. Фармакологами були максимально враховані вимоги безпеки: на відміну від інших препаратів на основі ЕФЛ у складі Енерліву відсутні фарбувальні компоненти (Е171 і Е172), а також стабілізатори (Е487) [3].

Все це додає препарату Енерлів додаткові переваги відразу за трьома ключовими параметрами:

- ефективність дії – максимальне збереження ЕФЛ за рахунок безкисневої технології виробництва та оптимальних умов доставки в організм діючої речовини закономірно підвищують ефективність терапії;
- безпека – Енерлів – це препарат, максимально вільний від сторонніх хімічних сполук, що забезпечує оптимальну переносимість при будь-якому терміні застосування і дозволяє призначати його вагітним;
- додаткова холестеринзнижувальна дія – окрім гепатопротекторної, ще й зниження рівня холестерину.

З метою лікування коагулопатичних кровотеч пацієнти із захворюваннями печінки повинні отримувати замісну терапію факторами згортання, препаратами свіжозамороженої плазми (СЗП) в другий період пологів і в ранній післяпологовий період. Більш ефективним є проведення лікування концентратами факторів згортання [2, 6, 11, 13].

Таблиця 1

Порівняльна характеристика СЗП і КПК

СЗП	КПК (ОКТАПЛЕКС)
Необхідний вибір групової приналежності	Відсутність групової приналежності
Необхідні великі об'єми для переливання (мін. 15 мл/кг – 1000 мл)	Малий об'єм (40–80 мл)
Тривалість інфузії більше 1 год	Швидка інфузія – 15–20 хв
Різноманітний склад факторів згортання	Стандартний склад факторів згортання (1:1:1:1 - FII,FVII,FX,FX)
Непередбачуваний ефект	Прогнозований ефект
Повільний процес досягнення МНС (Міжнародне нормалізоване співвідношення)	Швидке досягнення ефекту (10 хв)
Немає гарантованої вірусної інактивації	Гарантована вірусна інактивація
Ризик посттрансфузійних реакцій: TRALI, анафілаксія	Мінімальний ризик трансфузійних реакцій

Таблиця 2

Розрахунок дози Октаплексу залежно від показників МНО

Початковий рівень МНО	2-2,5	2,5-3	3-3,5	>3,5
Рекомендована доза (мл Октаплекс / кг маси тіла)	0,9-1,3	1,3-1,6	1,6-1,9	>1,9

Для зниження перенавантаження об'ємом, анафілаксії і TRALI-синдрому трансфузія СЗП може бути замінена введенням плазматичних факторів згортання крові, до яких відноситься концентрат протромбінового комплексу (КПК) – Октаплекс. Фактично Октаплекс – це концентрат СЗП, але з суворо дозованим набором факторів згортання (табл. 1). За вмістом факторів згортання три флакони Октаплексу (60 мл) еквівалентні 1,5–2 л СЗП [8].

Оскільки час життя факторів згортання в крові набагато коротше за час життя інших білків, синтезованих в печінці, результати лабораторних тестів, що визначають згортання крові й активність специфічних факторів згортання, дають найбільш точне уявлення про синтетичну активність клітин печінки.

Беручи до уваги серйозність залучення печінки в патологічний процес при ускладненнях вагітності, стає актуальним питання стандартизації гемостазіологічних критеріїв патології гепатозиту в акушерстві. З цієї метою необхідний контроль гепатодепресивного синдрому (ГДС) з I триместру вагітності на підставі скринінгового дослідження системи гемостазу, орієнтованого на наявне в арсеналі лікувальних закладів лабораторно-діагностичне обладнання [1].

Порушення гемостатичного балансу не завжди можна виявити рутинними тестами.

Мета дослідження: вивчення ефективності використання гепатопротекторів під час вагітності для профілактики і концентрату факторів згортання в післяпологовий період у вагітних із захворюваннями печінки для лікування коагулопатичних кровотеч.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети обстежені 30 вагітних із захворюваннями печінки, які увійшли до групи ризику розвитку коагулопатичних кровотеч, згідно з Наказом МОЗ України № 205 від 24.03.2015 р. «Акушерські кровотечі» з приводу хронічного вірусного гепатиту.

Основна група складалася з 15 (50%) вагітних, що увійшли до групи ризику щодо розвитку коагулопатичних кровотеч, у яких із профілактичною метою застосовували гепатопротектор Енерлів та з лікувальною метою КПК – Октаплекс; у контрольну групу увійшли 15 (50%) вагітних групи ризику щодо розвитку коагулопатичних кровотеч, без застосування профілактичних заходів.

В основній групі проводили скринінгове гемостазіологічне обстеження вагітних із I триместру, при цьому на основі інфор-

мативних показників системи гемостазу – кількості тромбоцитів, фібриногену, активованого часткового тромбопластинового часу визначали прогностичний показник у вигляді дискримінантної функції S за формулою $S = 0,024 D1 + 0,890 D2 - 0,071 D3 - 5,531$, де D1 – кількість тромбоцитів у венозній крові ($10^9/л$), D2 – рівень фібриногену сироватки крові (г/л), D3 – активований частковий тромбопластиновий час (с).

При значенні S менше 0 ($S < 0$) прогнозували ймовірність розвитку ГДС під час вагітності, а при S більше 0 ($S > 0$) прогнозували фізіологічну адаптацію гепатоцелюлярної системи до вагітності, що розвивається.

Для профілактики коагулопатичних кровотеч вагітним із захворюваннями печінки при ймовірності розвитку ГДС ($S < 0$) в 18–22 і 32–36 тиж вагітності призначали гепатопротектор Енерлів по 2 капсули три рази на день під час споживання їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини [9].

У 36–37 тиж вагітності проводили контрольне дослідження ГДС і при показниках $S < 0$, для лікування коагулопатичної кровотечі, що розвинулася в післяпологовий період рекомендували проведення замісної терапії факторами згортання шляхом переливання КПК – Октаплексу під контролем МНО.

Ефективність профілактики коагулопатичних кровотеч підтверджувалася підрахунком післяпологової крововтрати гравіметричним методом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 15 обстежуваних вагітних основної групи із захворюваннями печінки ГДС із прогностичним показником у вигляді дискримінантної функції S (при його значенні менше ніж 0) виявлений у 11 (73%) вагітних. Усім 11 вагітним з ГДС в 18–22 і 32–36 тиж вагітності призначали гепатопротектор Енерлів по 2 капсули три рази на день під час споживання їжі.

Контрольне дослідження основної групи з розвитку ГДС після проведеної гепатопротекторної терапії показало позитивні показники ($S < 0$) у 4 (36,3%) вагітних. Даним вагітним було рекомендовано в ранній післяпологовий період при патологічній крововтраті, не чекаючи масивної крововтрати, провести переливання КПК Октаплексу, доза якого залежала від показника МНО (нормальні показники – 0,8–1,2).

У післяпологовий період з 4 вагітних з ГДС МНО було підвищено у 2 породілей (2,8 і 3,2 відповідно), післяпологовий період яких ускладнився коагулопатичною кровотечею, у зв'язку з чим з лікувальною метою їм була проведена інфузія

КПК – Октаплексу 500 ОД. Результаты обліку післяпологової крововтрати в основній групі: з 15 вагітних із патологією печінки і розвитком ГДС, яким проводили профілактику коагулопатичних кровотеч під час вагітності і ефективну корекцію коагулопатії в післяпологовий період, патологічна крововтрата виявлена у 4 (26,7%) породілей, крововтрата склала $860,00 \pm 56$ мл. При обліку післяпологової крововтрати в контрольній групі: з 15 вагітних із патологією печінки, яким не проводили профілактику коагулопатичних кровотеч – патологічна крововтрата виявлена у 8 (53%) породілей, причому 3 випадки супроводжувалися масивною кровотечею (КП склала 1800; 2150 і 2700 мл), 1 випадок закінчився екстирпацією матки. Отримані результати свідчать про ефективність застосування комплексного підходу до проблеми коагулопатичних кровотеч. У вагітних, які отримували профілактичну терапію із застосуванням гепатопротектору Енерлів під час вагітності частота розвитку ГДС знизилася на 36,7% (з 11 до 4).

Дане зниження ГДС в основній групі зумовлено гепатопротекторною дією Енерлізу, яке сприяло відновленню синтетичної функції (активації синтезу прокоагулянтів протромбінового комплексу), а також дезінтоксикаційної функції печінки, що сприяло руйнуванню активованих факторів згортання і фібринолітичних ферментів при розвитку кровотечі.

Акушерские коагулопатические кровотечения.

Методы профилактики и лечения

Ю.А. Дубоссарская, З.М. Дубоссарская, В.В. Лебедюк

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности профилактики коагулопатических кровотечений во время беременности у женщин с заболеваниями печени путем назначения гепатопротекторов. В тех случаях, когда гепатодепрессивный синдром прогрессировал и послеродовой период осложнялся коагулопатическим кровотечением, проведение заместительной терапии концентратом факторов протромбинового комплекса является наиболее целесообразным.

Ключевые слова: коагулопатические кровотечения, заболевания печени, профилактика, Энерлив, Октаплекс.

У тих випадках, коли ГДС прогресував, найбільш ефективним та своєчасним методом лікування коагулопатичних кровотеч виявилось проведення замісної терапії факторами згортання шляхом переливання КПК – Октаплексу, що підтверджено зниженням величини крововтрати в основній групі та відсутністю масивних крововтрат в порівнянні з контрольною групою.

ВИСНОВКИ

1. Дисфункція печінки відіграє одну з ключових ролей у розвитку геморагічних ускладнень. Пацієнти із захворюваннями печінки (гепатити, цирози) представляють групу високого ризику щодо розвитку коагулопатичних кровотеч.

2. У роботі встановлено, що динамічне дослідження системи гемостазу у вагітних із захворюваннями печінки дозволяє виявити зрив компенсації гемостазу і реальну загрозу розвитку коагулопатичних кровотеч.

3. Згідно з отриманими даними у вагітних із захворюваннями печінки, які входять до групи ризику щодо розвитку коагулопатичних кровотеч, застосування з профілактичною метою гепатопротектору Енерлізу під час вагітності та проведення замісної терапії концентратом протромбінового комплексу – Октаплексом у післяпологовий період при кровотечі, що розвивається, є дуже перспективним.

Coagulopathies obstetric bleeding. Principles of forecasting, prevention and treatment

Y.A. Dubosarska, S.M. Dubosarska, V.V. Lebedyk

The results obtained showed the effectiveness of prevention coagulopathies bleeding during pregnancy in women with liver disease by prescribing medications. In cases where hepatodepressive syndrome progressed, and postpartum period was complicated by coagulopathies bleeding, replacement therapy by the concentrate of the prothrombin complex factors is the most appropriate.

Key words: coagulopathies bleeding, liver disease, prevention, enerlin, oktapleks.

Сведения об авторах

Дубоссарская Юлиана Александровна – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9
Дубоссарская Зинаида Михайловна – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9
Лебедюк Владимир Владимирович – Днепропетровская медицинская академия, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (067) 833-71-00

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Атаянц К.М. Способ прогнозирования гепатодепрессивного синдрома у пациенток акушерского профиля / Атаянц К.М., Севастьянова О.Ю., Юрченко Л.Н., Королева С.В., Мазуров А.Д. // Номер патента: 2184975. Заявитель: Уральский НИИ охраны материнства и младенчества.
- Кулаков В.Н. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии / Кулаков В.Н., Серов В.Н., Абубакирова А.М. // М.: Трида-Х, 2001. – С. 336.
- Медведь В.И. Эссенциальные фосфолипиды и их лечебно-профилактические возможности в акушерстве / Медведь В.И., Богданова А.С., Грицай И.Н. // Здоровье женщины, 2012. – № 9. – С. 13–19.
- Приказ МОЗ Украины № 205 от 24.03.2015 «Акушерские кровотечения».
- Репина М.А. Коррекция нарушенного гемостаза при беременности, осложненной гестозом / Репина М.А., Корзо Т.М., Папаян Л.П., Красовская Г.А., Сумская Г.Ф. // Акуш. и гин. – 1998. – № 5. – С. 45.
- Серов В.Н. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве / Серов В.Н., А.Д. Макацария // М., 2004. – С. 288.
- Ткаченко Р.А. Опыт применения рекомбинантного активированного фактора VII при жизнеугрожающих послеродовых кровотечениях / Ткаченко Р.А., Никитенко В.С. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2. – С. 230–231.
- Ткаченко Р.А. Комплексная интенсивная терапия массивного коагулопатического кровотечения в акушерстве / Ткаченко Р.А. // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 8. – С. 6–11.
- Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман // М.: Трида-Х, 2005. – С. 816.
- Rizvi F. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education / Rizvi F., Mackey R., Barrett T., McKenna P., Geary M. // Obstet. Gynecol. – 2004. – № 111. – С. 5–8.
- Kadir R.A. Is primary postpartum haemorrhage a good predictor of inherited bleeding disorders? / Kadir R.A., Kingman C.E., Chi C. et al. // Haemophilia. – 2007; 13: 178.
- McCormick M.L. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. / McCormick M.L., Sanghvi H.C.G., Kinzie B., McIntosh N. // International Journal of Gynecology Obstetrics. – 2002; 77: 267–275.
- Bouwmeester F.W. Successful treatment of life-threatening postpartum hemorrhage with recombinant activated factor VII / Bouwmeester F.W., Jonkhoff A.R., Verheijen R.H., van Geijn H.P. // Obstet. Gynecol. – 2003; 101: 1174–6.

Статья поступила в редакцию 15.10.2015